Aus dem pathologischen Institute zu Leipzig.

Über doppelseitige Pneumonomykosis aspergillina.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER

MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT

ZU

HEIDELBERG

VON

RICHARD VON LIPPMANN

AUS

ROSITZ

(SACHSEN-ALTENBURG).

Freiburg i. Br.

Speyer & Kaerner

Universitätsbuchhandlung.

1910.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg.

Dekan und Referent:

Prof. Dr. P. Ernst.

1909.

Druck von A. Bonz' Erben, Stuttgart.

Daß der zur Gruppe der Askomyceten gehörende Fadenpilz Aspergillus fumigatus im menschlichen Lungengewebe selbständig, nach Art eines Parasiten, charakteristische histologische Veränderungen hervorzurufen vermag, ist durch die Forschungen von Saxer (9) endgültig erwiesen worden — sog. primäre Aspergillusmykose. Aeltere Autoren, vor allem Virchow (Saxer S. 21 und 160), hatten angenommen, daß der Pilz nur in solchem Lungengewebe zur Ansiedelung kommen könne, das durch einen vorausgegangenen anderweitigen Krankheitsprozeß bereits abgestorben wäre — sog. sekundäre Aspergillusmykose.

Die Möglichkeit, daß der Aspergillus fumigatus „in Gewebe zu wuchern vermag, das vorher durch Bakterienwirkung abgestorben ist", stellt übrigens Saxer durchaus nicht in Abrede (z. B. a. a. O. S. 17, 141 und 159); in seinen Figuren 11 und 12 bildet er auch bei Hunden experimentell erzeugte Pilzansiedelungen in Abscessen ab, die er als solche Wucherungen in nekrotisiertem Gewebe auffaßt. Er ist also keineswegs so einseitig, eine sekundäre Aspergillusmykose überhaupt abzulehnen, wie ihm Bosin (2) vorwirft.

Beim Studium der seit Saxers Monographie erschienenen Literatur habe ich von anatomisch untersuchten Fällen der Pneumonomykosis aspergillina nur die vorgefunden, die schon Risel (7) in seiner Arbeit über diese Krankheit erwähnt hat. Unter 10 Fällen befinden sich 4 von primärer Aspergillusmykose: Colla (3), Bosin (2), Geipel Fall II (4), Risel

Fall II. Bei 4 weiteren handelt es sich nach Annahme der betreffenden Autoren um sekundäre Ansiedelungen von Aspergillus; und zwar einmal um sekundäre Verschimmelung eines hämorrhagischen Infarktes (v. Ritter) (8), einmal um Pilzansiedelungen in einer aus einem hämorrhagischen Infarkte entstandenen Gangränhöhle (Nakayma) (6), zweimal um solche in Lungenkavernen tuberkulöser Natur. (Risel Fall I und III). In dem Falle von Hochheim (5) handelt es sich wahrscheinlich um selbständige — also primäre — Herde von Aspergillusmykose in einer tuberkulösen Lunge, wobei der Autor jedoch die Möglichkeit einer sekundären Ansiedelung auf dem Boden hämorrhagischer Infarkte nicht von der Hand weist. Bei dem I. Falle von Geipel liegt eine Aspergillusmykose in einer tuberkulösen Lungenkaverne vor; aus der kurzen Notiz ist nicht zu ersehen, ob es sich nur um eine rein saprophytische Ansiedelung gehandelt hat oder nicht.

v. Ritter wie Nakayama wenden sich bei der Deutung ihrer Befunde ziemlich deutlich gegen Saxers primäre Aspergillusmykose. Andererseits hält Risel die Auffassungen von v. Ritter, Nakayama und Hochheim nicht für ganz einwandfrei. Solche Meinungsverschiedenheiten über die Pathogenese einzelner Fälle einer, wenn auch ziemlich selten vorkommenden, Erkrankung lassen es nach meiner Ansicht wünschenswert erscheinen, daß weitere Beobachtungen über den Gegenstand veröffentlicht werden. Es soll deshalb im folgenden ein neuerdings beobachteter Fall von Pneumonomykosis aspergillina beschrieben werden, der im Leipziger Pathologischen Institute zur Untersuchung gelangte. Bemerkenswert ist, daß auch klinische Angaben über ihn vorliegen.

Auszug aus der Krankengeschichte.

(Beobachtung von Herrn Dr. Ernst Müller, mitgeteilt mit gütiger Erlaubnis von Herrn Geheimrat Professor Dr. Curschmann.)

Emilie W., 51jähr. Fabrikarbeitersfrau. Aufgenommen am 4. VI. 8.

Aus der Anamnese: Vater war früher lungenkrank. 3 Geschwister und der Mann sind gesund. Von Kinderkrankheiten hat sie Spitzpocken, Masern, Scharlach und Keuchhusten gehabt. Mit etwa 20 Jahren Abortus im VI. Monat. Bis dahin war sie gesund. Seit dieser Zeit „Blutkrämpfe". Seit 10 Jahren leidet sie an Husten und Asthma; in den ersten Jahren nicht viel Auswurf, dann viel Auswurf mit fast immer etwas Blut. Nachtschweiße hat sie nicht stark gehabt.

Aus dem Status: Zunge und Rachenorgane etwas gerötet. Thorax mäßig gewölbt. Mäßige Atemexkursionen. Dyspnoe. — Lungen: Hinten oben beiderseits Dämpfung bis Angulus scapulae. Davon abwärts tympanitische Dämpfung. Ueber beiden Oberlappen und dem rechten Mittellappen Bronchialatmen und spärliche mittelblasige klingende Rasselgeräusche. Ueber den Unterlappen Atemgeräusch mit stark bronchialem Beiklange und ebensolche Rasselgeräusche wie oben. — Puls schlecht. — Abdomen leicht aufgetrieben. — Extremitäten etwas ödematös. — Sputum mäßig reichlich; wiederholte Untersuchung auf Tuberkelbacillen ohne positives Ergebnis.

15. VII.: Immer noch reichliches Rasseln über beiden Lungen. Zunehmender Kräfteverfall.

15. VIII.: Keine wesentliche Aenderung des Befindens. Husten und Auswurf ziemlich gering.

15. IX.: Status idem. Große Schwäche. Aeußerste

Abmagerung. Oedeme der Beine. Kein Husten, kein Auswurf.

12. X.: Unter zunehmender Entkräftigung tritt der Exitus letalis ein. ($^3/_4$ 4 h. p. m.)

Klinische Diagnose: Phthisis pulmonum tuberculosa.

Sektionsbericht.

Die Sektion wurde am 13. X. 1908 um 10 h. a. m. vom Verfasser ausgeführt. — Leichen-No. 1429/08.

Aeußere Besichtigung. Ziemlich kleine weibliche Leiche von außerordentlich reduziertem Ernährungszustande. Hautfarbe sehr blaß. Mammae sehr schwach entwickelt. In der Steißbeingegend ist das Epithel an zwei $^1/_2$ Markstück großen Bezirken entfernt, die Umgebung der Defekte ist dunkelblaurot gefärbt. In der Kreuzbeingegend fehlt das Epithel an zwei kleinen Stellen, und das hier freiliegende Corium ist pergamentartig eingetrocknet.

Kopfhöhle. Schädeldach von mittlerer Dicke, symmetrisch. Innenfläche glatt, Gefäßfurchen mäßig tief. Außenfläche der Dura glatt. Dura beiderseits gleichmäßig gespannt. und von mittlerem Blutgehalte. Auf ihrer Innenfläche liegen dünne, von äußerst zarten Gefäßen durchzogene Auflagerungen. Weiche Meningen o. B. — Gehirn wiegt 1500 g. Windungen von gehöriger Breite, nirgends abgeflacht. Konsistenz überall weich. Auf dem Durchschnitte sind graue und weiße Substanz deutlich gegeneinander abgesetzt. Die Hirnsubstanz ist mäßig blutreich. Nirgends sind pathologische Veränderungen nachweisbar.

Rückenmark nicht seciert.

Zwerchfellstand beiderseits 5. J-C-Raum.

Beide Lungen sind allseitig fest verwachsen, die Spitzen so fest, daß die Herausnahme der Organe

ohne Substanzverlust nicht möglich ist. Bei der gewaltsamen Lösung der Spitzen wird rechts wie links je eine mehr als apfelgroße Kaverne aufgerissen. Aus diesen beiden Höhlen lassen sich leicht in großer Menge eigentümliche trockene Massen entfernen, die aus kleinen Krümeln und größeren flachen, schalenförmigen, ziemlich festen Bröckeln von graubräunlicher Farbe bestehen und einen an Schimmel erinnernden Geruch besitzen. Viele der Bröckel sehen aus wie Bruchstücke von Eierschalen oder von vertrockneten Blättern, nur sind sie dicker. — Leider war bei der Sektion die Natur der Inhaltsmassen nicht erkannt, sie wurde erst bei der Revision der Präparate durch Herrn Professor Marchand festgestellt. Anderenfalls wäre die Herausnahme der Massen wohl besser unterblieben. — Nach Entfernung dieser Inhaltsmassen und nach Herausnahme der Lungen zeigt sich, daß die Lungenlappen fest miteinander verwachsen sind, und daß etwa die oberen Hälften beider Oberlappen durch die Höhlen vollkommen eingenommen werden. Soweit die Kavernenwandungen der Brustwand unmittelbar aufsaßen, sind sie nur wenige Millimeter dick und bestehen aus einem äußerst derben Gewebe von gelblichweißer Färbung. Die Innenfläche der Höhle des rechten Oberlappens ist ziemlich glatt und von schmutzig-gelbweißer Farbe. Die des linken Oberlappens zeigt größtenteils die gleiche Beschaffenheit, kommuniziert aber ventral mit einigen Bronchiektasien, die innerhalb eines 2—3 cm im Durchmesser haltenden indurierten grauschwarzen Bezirkes liegen. Die Grenze zwischen der Höhle und dem Gebiete dieser Bronchiektasien wird durch mehrere freiausgespannte, 1—$1^1/_2$ cm lange, dünne Gewebsbrücken gebildet. Beiden Kavernen ist gemeinsam, daß man

von ihnen aus mit der Sonde in einzelne kleine Bronchien des erhaltenen Gewebes der Oberlappen vordringen kann.

L. Lunge. Vom hintersten Teile der Kaverne zieht eine 5 mm im Durchmesser haltende, 2 cm tiefe sackförmige Bronchiektasie nach abwärts. Sie ist mit einer schmutzig-gelbweißen dünnen gefalteten Membran ausgekleidet, der nach außen eine etwa ebenso breite hämorrhagische Zone folgt. Von dieser Bronchiektasie zweigen medianwärts 2 kleine Lumina ab, offenbar ektasierte Bronchioli, von ähnlicher Wandbeschaffenheit, in die hinein sich die erwähnte Membran verfolgen läßt. Das von diesen Bronchialästen durchzogene Lungengewebe mit einem Durchmesser von 2—3 cm hat einen schmutzig-gelbbraunen Farbenton. An der untersten Stelle dieses Bezirkes läßt sich ziemlich dicht unter der Pleura ein 2—4 mm messender, unregelmäßig begrenzter Herd von schmutziggelber Farbe wahrnehmen, der eine etwas bröckelige Beschaffenheit besitzt. — Der vordere Teil des linken Oberlappens wird durch einen $2 : 3^1/_2$ cm messenden, von vielen Bronchiektasien grobwabig durchzogenen Herd grau indurierten Gewebes eingenommen. Die übrigen Reste des Oberlappens sind von grauschwarzer Färbung, von mittlerem Luftgehalte, und bieten durch Einlagerung von dünnen Zügen weißlichen Schwielengewebes vielfach ein geschecktes Aussehen dar. Im Gegensatze zum Oberlappen ist der Unterlappen von rötlicher Farbe, gewöhnlichem Luftgehalte, und etwas ödematös. Er enthält in seinen peripheren Teilen mehrere kirschgroße Bezirke von vermehrter Konsistenz, innerhalb welcher einzelne erweiterte Bronchialäste sichtbar sind. Die größeren Bronchien, vom Hilus her eröffnet, haben einen ziemlich zähen, trüben, schleimigen Jnhalt. Aehnliche bräunliche Beläge wie in der Kaverne sind nicht vorhanden. Die Schleimhaut

ist gerötet und zeigt Längsstreifung. Die größeren Blutgefäße besitzen keinen abnormen Inhalt. — Die Lymphknoten am Hilus sind sehr stark geschwollen, auf dem Durchschnitte sehr feucht; sie enthalten in reicher Menge schwarzes Pigment. Käsige Herde sind nicht vorhanden.

R. Lunge. Die große Kaverne der Spitze besitzt nach dorsal eine kleine sackförmige, blind endigende Ausstülpung. Gegen das rote, gut lufthaltige Gewebe der hinteren Partien des Oberlappens ist die Kaverne durch einen 1—2 mm breiten Streifen weißlichen Schwielengewebes abgegrenzt. Der vordere Teil des Oberlappens ist von grauer Farbe und geringem Luftgehalte, an der Peripherie und namentlich am vorderen Rande etwas emphysematös. Der Mittel- und Unterlappen bieten die gleichen Verhältnisse wie links. Jedoch liegt am vorderen Rande des Mittellappens ein Bezirk fast luftleeren Gewebes, der außer anthrakotischem Pigmente kleine gelbweiße Herde bis zu 3 mm Durchmesser enthält. Der zuführende Bronchus dieses Gebietes besitzt vorspringende Querleisten, seine Wand ist im Bereiche des Herdes bröckelig zerfallen, hellgelbgrau. — Bronchien, Gefäße und Hilusdrüsen verhalten sich wie links.

Nach Herausnahme der Lungen mißlingt der Versuch, die in der Brusthöhle sitzen gebliebenen Reste der Oberlappen, die also Wandstücke der großen Kavernen darstellen, von der Thoraxwand abzupräparieren, da sie mit dieser durch ein äußerst derbes Schwielengewebe fest verbunden sind. Deswegen wird unter Zuhilfenahme der Knochenschere ein Stück der Kavernenwandung mitsamt der darunter sitzenden Brustwand herausgenommen.

Herz. Im Herzbeutel kein pathologischer Inhalt. Beide Blätter des Pericards sind glatt und glänzend. Das Herz ist ziemlich klein; in seinen Höhlen enthält

es Cruor und Speckhaut. Die Schließungsränder und die Ansatzstellen der Sehnenfäden der Mitralklappen sind leicht verdickt, sie besitzen keine frischen Auflagerungen. Auch die Semilunarklappen der Aorta weisen unterhalb der Lunulae geringe Verdickungen auf. Farbe des Herzmuskels braun.

Aorta elastisch, die Intima enthält eine größere Zahl teils streifiger, teils beetartiger Verdickungen; eine kleine von diesen ist verkalkt.

Bauchhöhle. Unterer Leberrand überragt den Rippenbogen 1 Finger breit. Magen ziemlich kontrahiert, ist herabgesunken, sein unterer Rand liegt in Nabelhöhe. Netz sehr klein und fettarm. — Milz mißt 9:5 cm. Kapsel an der Facies diaphragmatica weißlich verdickt. Pulpa blaß-violettbraun. Trabekel und Follikel deutlich. Magen hat gelbgrünen flüssigen Inhalt. Innenfläche o. B. Darm und mesenteriale Lymphknoten o. B. Leber mißt 19:17:9 cm. Kapsel glatt und glänzend, mit weißgelblichen Verdickungen an der vorderen Fläche. Läppchen deutlich sichtbar, klein; Peripherie gelbbraun, Zentrum rot. Konsistenz nicht erhöht. Gallenwege leicht sondierbar. Gallenblase o. B. Pankreas und Nebennieren o. B. Beide Nieren ziemlich klein, rechte $9:4^1/_2$, linke 10:5 cm. Die Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche glatt, blaß. Auf dem Durchschnitte ist das Mark dunkler als die Rinde. Die Papillen der Marksubstanz weisen eine dichte, grauweiße Streifung auf. Nierenbecken, Ureteren und Harnblase o. B. Genitalien: In der Excavatio rectouterina und vesicouterina sind zahlreiche bindegewebige Stränge ausgespannt. L. Tube ist in Verwachsungen eingebacken, etwas verdickt. R. Tube durch Verwachsungen in geschlängeltem Verlaufe fixiert, stark erweitert, fluktuierend; mit klarer Flüssigkeit gefüllt. An der Hinterfläche des Uterus sitzt ein subseröser, kirschgroßer harter Tumor, der

auf dem Durchschnitte ein faseriges Gefüge erkennen läßt. Ovarien haben narbige Oberfläche; sonst o. B.

Die frische Untersuchung eines der aus den Kavernen entnommenen Bröckel zeigt ein dichtes Flechtwerk, das aus deutlich verzweigten Pilzfäden besteht. Konidien und Fruktifikationsorgane nicht vorhanden.

Auf sterilisiertem Brotbrei angelegte, im Brutschrank gezüchtete Kulturen ergeben dicke grüngraue Rasen von Aspergillus fumigatus.

Demnach ergibt sich folgende anatomische Diagnose: Induratio disseminata et bronchiectases pulmonis utriusque, praecipue loborum superiorum. Vomicae magnae veteriores lobi superioris pulmonis utriusque et ibidem mykosis aspergillina. Pleuritis chron. adhaesiva bilateralis. Intumescentia lymphoglandolarum peribronchialium et peritrachealium. Endocarditis chron. fibrosa valvulae mitralis et valvularum aortae. Atheromatosis aortae. Perisplenitis et perihepatitis chron. fibrosa circumscripta. Hepar adiposum. Infarctus s. d. calculosus pyramidum renum. Perimetritis et perisalpingitis chron. fibrosa. Hydrosalpinx dextra. Myoma uteri subserosum. Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Zur genaueren

mikroskopischen Untersuchung

wurden beide Lungen, ebenso das herausgelöste Stück Brustwand und die Bröckel, in Kaiserlingscher Flüssigkeit fixiert und dann in Alkohol übertragen. Zur Einbettung wurde Celloidin benützt. Die Schnitte wurden teils mit Hämatoxylin und Eosin, teils mit Weigerts Eisenhämatoxylin und van Giesonscher Lösung gefärbt. Zur Darstellung der elastischen Fasern wurde

mit Weigerts Fuchselin und Alaunkarmin, oder mit Orceïn und polychromem Methylenblau gefärbt; letztere Methode diente zugleich zum Bakteriennachweise.

Die den Kavernen entstammenden Bröckel bestehen, auf Querschnitten betrachtet, an ihrer der Höhle zugewandten Innenseite aus einem dichten Mycelium von Aspergillusfäden, das schon makroskopisch am ungefärbten Schnitt als feiner Streifen erkennbar und vielfach durch einen gelbbraunen Farbenton ausgezeichnet ist. Dieser Pilzrasen überzieht die Bröckel nicht überall ununterbrochen und in ebener Fläche, sondern ist vielerorts gefaltet, oder in einzelne Stücke gesprengt, die sich dachziegelartig überlagern. Diese beiden Formen der Anordnung sind keine Kunstprodukte, denn die einzelnen Mycelstreifen bilden mit der sie verbindenden nekrotischen Masse ein Continuum. Letztere ist von vereinzelten Pilzfäden durchzogen, enthält Kerntrümmer in großer Menge, sowie Reste von Bindegewebsfasern und elastischen Fasern. Die äußere Schicht der Bröckel besteht aus nekrotischem Gewebe, in dem gleichfalls Kernfragmente, parallel zur Oberfläche verlaufende Bindegewebsfasern und Reste elastischer Fasern, sowie Kohlenpigment liegen. Diese nekrotischen Partien werden nun von Aspergillusfäden durchzogen, und zwar meist in radiärer Richtung, wobei also die Bindegewebsfasern den gerade senkrecht zu ihnen verlaufenden Pilzfäden kein Hindernis geboten haben können. Dieses „rücksichtslose“ Wachstum der Aspergillushyphen ist von früheren Autoren zur Genüge betont worden. Zur Ausbildung eines eigentlichen Pilzrasens ist es hier also nicht gekommen, dieser zeigt sich vielmehr auf die Oberfläche der Bröckel beschränkt. Hie und da finden sich kleine Haufen von Bakterien, Stäbchen und Kokken, die aber an Zahl gegen die Pilzfäden vollkommen zurücktreten.

Der Aufbau des Pilzrasens ist an den einzelnen Bröckeln ganz verschieden. Im allgemeinen kann man sagen, daß sich meist eine nach innen gelegene, mehr locker gefügte Zone von einer äußeren dicht verfilzten Schicht unterscheiden läßt. In der ersten herrscht die radiäre Wachstumsrichtung vor, in der zweiten durchflechten sich die Pilzfäden nach allen Richtungen. Manchmal erscheint die dichtere Lage in 2 Blätter gespalten, die dann durch ein weitmaschiges Netz von einzelnen Fäden zusammenhängen. Oft ist noch eine dritte, äußere Schicht vorhanden, charakterisiert durch eine Wachstumsrichtung parallel zur Oberfläche. An anderen Stellen wieder befindet sich außerhalb der ersten Schicht, also an der inneren Oberfläche, noch eine weitere, deren nicht so dicht gedrängte Fäden dann durch besonders gute Färbbarkeit ausgezeichnet sind.

Was die Pilzfäden selbst betrifft, so sind wohlerhaltene, deutlich gegliederte Fäden durchaus in der Minderzahl. In größerer Menge kommen solche nur in den aus nekrotischem Gewebe bestehenden Partien der Bröckel vor, während sie innerhalb der Pilzrasen selbst nur ganz vereinzelt anzutreffen sind. Der Hauptsache nach bestehen die Mycelien aus degenerierten gequollenen Hyphen, die 2—3mal so dick sein können wie die gegliederten, und an den Enden oft kolbig aufgetrieben sind. Eine regelmäßige Verteilung der verschiedenen Quellungsgrade auf die erwähnten einzelnen Schichten der Rasen ist nicht nachweisbar. Sporen sind nur in geringer Menge vorhanden; viele kleine kugelige Körper in den Schnittpräparaten täuschen solche nur vor, sind in Wirklichkeit aber Querschnitte von Hyphen. Fruktifikationsorgane konnten nirgends gefunden werden. Die Färbung der Pilzfäden gelang in dem vorliegenden Falle am besten mit Weigerts Eisenhämatoxylin. Es erschei

nen, auch bei den gegliederten Fäden, fast ausschließlich die Konturen gefärbt, was den durch die dichten Teile der Pilzrasen gehenden Schnitten ein eigentümliches Aussehen verleiht. Mit Anilinfarben, auch bei der Gram-Weigertschen Bakterienfärbung, färbten sich immer nur die dünneren Fäden, vor allem die gegliederten; die dicken blieben ungefärbt. — Bemerkenswert ist, daß bei den bezüglichen Färbemethoden nicht nur innerhalb der Pilzrasen, sondern hie und da auch an der inneren Oberfläche der Bröckel kleine Trümmer von Bindegewebs- und elastischen Fasern zutage treten. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß sich das Mycellager durch aktives Einwachsen in das vorhandene Gewebe in der Richtung von innen nach außen zu seiner mächtigen Dicke entwickelt haben muß, daß der Aspergillus fumigatus in diesem Falle also die Rolle eines echten Parasiten gespielt hat.

Für dieses Verhalten spricht auch die Beschaffenheit der Kavernenwandungen, am deutlichsten im Bereiche der samt der Brustwand dem Thorax entnommenen rechten Pleuraschwarte. Diese besteht aus einem narbenartigen Schwielengewebe, das sich bis zwischen die Bündel der Interkostalmuskulatur erstreckt. Züge von elastischen Lamellen, die bisweilen unterbrochen sind, lassen die ehemalige Lage von Pleura costalis und pulmonalis erkennen. Die der Kavernenwand zugekehrten Partien dieses indurierten Bindegewebes sind zum großen Teile nekrotisch; zum kleineren Teile werden sie von einem gefäßreichen Granulationsgewebe bedeckt, dem wieder ein mit Fibrin untermischter Eiterbelag aufsitzt. Die nekrotischen Herde enthalten in ihren oberflächlichen Schichten isolierte oder in Gruppen beisammenliegende Aspergillushyphen, sind dagegen in ihren peripheren Abschnitten frei von Pilzfäden: die Gewebsnekrose greift also weit über die Wucherungszone der Aspergillus-

fäden hinaus, ein nach Saxer charakteristischer Befund. Das nekrotische Gewebe selbst läßt die gleichen Bestandteile erkennen wie in den vorher beschriebenen Bröckeln; in seiner Peripherie liegen vielfach Haufen von Rundzellen, eine ausgesprochene Demarkationszone ist jedoch nur an wenigen Stellen vorhanden. Tuberkulöse Knötchen oder käsige Herde sind nicht nachzuweisen. Dagegen liegen im Eiterbelage der nicht nekrotischen Wandstellen zahlreiche Streptokokken.

Im Bereiche des eigentlichen Lungengewebes bieten die Kavernenwandungen, rechts wie links, die gewöhnlichen Bilder abgeglätteter Höhlen dar: auf eine oberflächliche Lage aus Fibrin mit zahlreichen Kernen und Kernfragmenten folgt eine Schicht von Granulationsgewebe, an die sich das indurierte Gewebe anschließt, dessen Gefäße in der Nähe der Oberfläche stark gefüllt sind. (Granulationsschicht und darunter liegende hyperämische Zone sind nicht überall vorhanden.) In dem Eiterbelag und dem Granulationsgewebe lassen sich Kokkenhaufen in mäßiger Menge nachweisen. An einigen Stellen fehlt der Belag und das hier in geringer Ausdehnung freiliegende Gewebe zeigt oberflächliche Nekrose und Einlagerung vereinzelter gequollener Aspergillushyphen.

Die Frage, ob die Bröckel allenthalben mit den Kavernenwandungen in Zusammenhang gestanden haben, ist nachträglich nicht mit Sicherheit zu beantworten. Am wahrscheinlichsten ist wohl, daß dies nicht überall der Fall gewesen ist, sondern daß nur die nekrotischen Bezirke der Höhleninnenfläche, an denen der eiterige Belag fehlt, kontinuierlich in die Bröckel übergingen; dafür spricht die Zusammensetzung dieser Stellen und der Außenzone der Bröckel aus gleichartigen Bestandteilen.

Bei der Untersuchung der nicht im Be-

reiche der Kavernen gelegenen Lungenabschnitte war einmal darauf zu achten, ob außerhalb der Höhlen noch weitere auf Aspergillus zu beziehende Veränderungen vorhanden seien, dann mußte untersucht werden, ob vielleicht gleichzeitig Tuberkulose vorläge, wie es schon des öfteren beschrieben worden ist.

Bei makroskopischer Betrachtung ließen die beschriebenen Bronchialäste des hinteren Teiles des linken Oberlappens daran denken, daß die an ihrer Innenfläche sitzende gelbbraune Auskleidung aus Aspergillusmycel bestände. Es zeigte sich jedoch, daß alle drei Bronchialäste ektasiert und ihre von Hämorrhagien durchsetzten Wände in eitrigem Zerfall begriffen sind: das Epithel fehlt völlig, die elastischen Fasern sind zum großen Teile aufgelöst, in der vereiternden Wand liegen reichlich Kokken. Der schmutzig-gelbbraune Ton des umliegenden Gewebes rührt davon her, daß die Eiterung in Form einer Lobulärpneumonie auf die Nachbarschaft übergegriffen hat.

Der erwähnte, gleichfalls in der hinteren Partie des linken Oberlappens liegende, schmutziggelbe Herd besteht mikroskopisch hauptsächlich aus blasigen Zellen mit kleinen zentral gelegenen Kernen — vermutlich stark fetthaltig gewesenen Epithelzellen — und enthält außerdem feine Faserzüge mit eingelagerten Plasmazellen, sowie Trümmer elastischer Fasern; er hat mit den durch die Aspergillusmykose gesetzten Veränderungen also nichts zu tun.

Es fragt sich noch, ob die erwähnten gelbweißen Herde im vorderen Teile des rechten Mittellappens tuberkulöser Natur sind. Die Untersuchung ergab, daß der schon makroskopisch deutlich ulcerierte Bronchialast dieses Bezirkes in eitrigem Zerfalle begriffen ist, daß die Eiterung auch auf das benachbarte Gewebe übergegriffen hat, und daß auch obige Herde nichts

anderes sind als eitrige Einschmelzungen mit Schwund des elastischen Gewebes. Im übrigen zeigt diese Gegend sehr deutliche Kollapsinduration.

Ueber die anderen Teile der Oberlappen und des rechten Mittellappens läßt sich, kurz zusammengefaßt, folgender Befund erheben: Die in den Schnitten getroffenen Bronchien sind fast alle mit eitrigem Inhalte völlig ausgefüllt, ihr Epithel ist meist geschwunden. Nur ein geringer Prozentsatz der Alveolen ist lufthaltig, die Mehrzahl ist mit Leukocyten und desquamierten Epithelzellen vollgestopft. Es besteht also eine zellige Lobulärpneumonie. Von dieser bis zur völligen Induration des Lungengewebes finden sich alle Uebergänge: verdickte Alveolarsepten, von diesen in die Alveolen eindringende Züge jungen Bindegewebes, Herde von Kollapsinduration, von Schwielen mit nur noch geringen Resten elastischer Fasern; die im Schwielengewebe erhaltenen Alveolen haben zum Teil das bekannte „drüsenartige" Aussehen. Als Besonderheit ist noch die ausgedehnte Epidermisierung eines ektasierten Bronchiolus mit stark atropischer Schleimhaut zu erwähnen, der sich in einem dem vorderen Teile des rechten Oberlappens ziemlich dicht unterhalb der Kaverne entnommenen Stücke vorfand.

Epikrise.

Auf Grund der mitgeteilten klinischen und anatomischen Befunde ist der Krankheitsverlauf folgender gewesen: Im Anschluß an eitrige Bronchitis und Lobulärpneumonie hat sich eine chronische Bronchitis und eine Induration des Lungengewebes, zugleich adhäsive Pleuritis entwickelt. Es ist sehr wohl möglich, daß diese chronischen Entzündungen mit den durchgemachten Kinderkrankheiten Masern und Keuchhusten in ursächlichem Zusammenhange stehen, doch gibt die Anamnese keine Anhaltspunkte für diese An

nahme. Durch die chronische Bronchitis einerseits, die Schrumpfung in den Indurationsherden und den Pleuraadhäsionen andererseits kam es zu diffusen zylindrischen Bronchiektasien, in denen der Entzündungsprozeß teilweise ausheilte (vergl. den epidermisierten Bronchus), meist aber seinen Fortgang nahm. Durch weitgehenden Zerfall entstanden dann in beiden Oberlappen Kavernen, die durch immer mehr um sich greifende eitrige Einschmelzung der Wandungen bis zu der enormen Größe anwuchsen, die sie beim Tode des Individuums erreicht hatten. Die Mitwirkung von Tuberkulose ist auszuschließen.

Die Genese der Schimmelmykose wäre dann in diesem Falle folgendermaßen zu denken. Die mit der Atmungsluft aspirierten Sporen von Aspergillus fumigatus sind in der die Innenfläche der abgeglätteten Höhlen bildenden Eiterschicht zur Ansiedelung und nachfolgenden Auskeimung gelangt. Die entstandenen Hyphen sind in typischer Weise in die tieferen Schichten der Kavernenwandungen (das Granulationsgewebe und das indurierte Bindegewebe) vorgedrungen, die befallenen Stellen zur Nekrose bringend, während sie an der Oberfläche dicke Pilzrasen gebildet haben. — Daß gerade in den obersten Lagen des Mycels, wie vorher erwähnt, vereinzelte Bindegewebs- und elastische Fasern nachweisbar sind, spricht nicht gegen einen derartigen Entwicklungsgang der Mykose, denn diese Gewebsreste können ja in der oberflächlichen Kavernenschicht noch erhalten gewesen sein, als die Pilzfäden einzuwachsen begannen.

Aber noch an eine andere Erklärungsmöglichkeit wäre zu denken, daß es sich nämlich in unserem Falle um das Endstadium einer in Saxers Sinne typisch verlaufenen Pneumonomykosis aspergillina handelt. Dann würden die Kavernen dadurch entstanden sein, daß ein ursprünglich solider Nekroseherd

sich allmählich sequestriert hätte und ausgehustet worden wäre; sie wären also als sog. geruchlose Gangränhöhlen aufzufassen. Diese zweite Möglichkeit mit Sicherheit auszuschließen, dürfte wohl kaum angängig sein. Immerhin glaube ich, daß die zuerst geschilderte Auffassung der Kavernen als bronchogene Absceßhöhlen durch die beschriebenen hochgradigen chronischen Entzündungsvorgänge in beiden Oberlappen sehr an Wahrscheinlichkeit gewinnt. Das reichliche Vorkommen von Streptokokken sowohl in den Bronchien als in den Kavernen deutet ebenfalls darauf hin, daß die Höhlen von den Bronchien ausgegangen sind.

Den mitgeteilten klinischen Befunden sei noch folgender Satz von Sticker (11) hinzugefügt, der für den vorliegenden Fall vollkommen zutrifft: „Ging ein chronisches Lungenleiden der Pilzinvasion voran, so macht die Aspergillusansiedelung in der Lunge kein auffallendes Zeichen, wird übersehen, und die Schimmelherde in der Lunge sind ein zufälliger Sektionsbefund.“ Daß die Pneumonomykosis aspergillina unter den Zeichen einer Lungentuberkulose verlaufen kann, wird ebenfalls von Sticker und anderen Autoren angegeben. Aus jüngster Zeit liegen an weiteren Beispielen dafür, von der vorliegenden Beobachtung abgesehen, noch die Fälle von Solmersitz (10) und Baccarani (2) vor. Solmersitz erwähnt in der Krankengeschichte seines klinisch beobachteten Falles, die vorhandene Affektion habe zunächst zu dem Schlusse geführt, es liege Lungentuberkulose vor, bis der Befund von Pilzfäden im Auswurfe die richtige Diagnose ermöglichte; und Baccarani beobachtete 3 Fälle von „Pseudotuberkulose“, in deren Auswurf Aspergillus fumigatus gefunden wurde.

Handelt es sich schließlich darum, den beschriebenen Fall kurz zu etikettieren, so fragt sich, ob es

an der Zeit ist, die Ausdrücke „primäre“ und „sekundäre“ Aspergillusmykose, deren Bedeutung in der Einleitung erörtert worden ist, ganz fallen zu lassen. Saxer betont (S. 10 und 161) zweifellos mit Recht, daß es keinen Zweck habe, in Fällen wie z. B. dem vorliegenden, in denen der Aspergillus als Parasit auftritt und charakteristische histologische Veränderungen hervorruft, diese Affektion als eine sekundäre den primären, durch die Bakterien hervorgerufenen, gegenüberzustellen. Im allgemein-pathologischen Sinne ist jedoch die Schimmelmykose in unserem Falle sicherlich eine sekundäre, da die gleichen Gewebspartien nacheinander erst von Streptokokken und dann von Aspergillus befallen worden sind. Anders lägen die Verhältnisse, wenn sich der Aspergillus im Unterlappen einer Lunge ansiedeln würde, deren Oberlappen z. B. tuberkulös erkrankt ist: in einem solchen Falle, in dem das bis dahin intakte Gewebe des Unterlappens von Aspergillus angegriffen wird, müßte man nach meiner Ansicht von einer primären Schimmelmykose reden, obgleich ein Teil des gleichen Organes schon vorher geschädigt ist. Ich bin der Meinung, daß die Begriffe „primäre“ und „sekundäre“ Aspergillusmykose durchaus brauchbar sind. (Neuerdings hat auch Askanazy (1) diese Mykosen wieder in primäre und sekundäre eingeteilt.) Daneben halte ich es für wesentlich, in jedem Falle zu entscheiden zu suchen, ob der Aspergillus als echter Parasit histologische Veränderungen verursacht hat, oder ob er nur als Saprophyt aufgetreten ist.

Nach diesen Grundsätzen wäre der vorliegende Fall als eine sekundäre Pneumonomykosis aspergillina von parasitärem Charakter auf dem Boden von großen bronchogenen Absceßhöhlen beider Oberlappen zu bezeichnen.

Um auch für diesen Fall die pathogene Natur des Aspergillus fumigatus des genaueren zu prüfen, wurden einige **Tierversuche** angestellt. — Wie für das Anlegen der Kulturen, bin ich auch für die Ausführung dieser Versuche Herrn Priv.-Doz. Dr. Löhlein zu bestem Danke verpflichtet.

Von der Oberfläche der Kulturen wurde mit der ausgeglühten Platinöse vorsichtig Material entnommen, also jedenfalls hauptsächlich Sporen. Diese wurden mit sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung zu einer dichteren und einer dünneren Aufschwemmung verrührt. Einem Kaninchen wurden (Versuch I) 5 ccm der dünneren Aufschwemmung in die eine Ohrvene injiziert, einem anderen Kaninchen (Versuch II) 5 ccm der dichteren. Beide Tiere starben schon nach ca. 20 Stunden, sie wurden 2—3 Stunden nach dem Tode seziert.

Versuch I.

Beide Lungen besitzen glatte Pleuren, in denen sich zahlreiche punktförmige Hämorrhagien, sowie einige etwas ausgedehntere Blutaustritte finden.

Versuch II.

Die Pleurae beider Oberlappen sind ziemlich blaß und enthalten zahlreiche punktförmige Hämorrhagien, die an der Facies costalis des rechten Oberlappens und der Facies mediastinalis des rechten Unterlappens Stecknadelkopfgröße erreichen. Die unteren Partien beider Unterlappen sind stark blutig gefärbt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung eines Stückes vom rechten Oberlappen fällt sofort eine umschriebene Ansiedelung von Pilzfäden an der

Außenfläche der Pleura auf. — Makroskopisch war eine solche nicht sichtbar gewesen, sei es, daß sie wegen ihrer geringen Ausdehnung übersehen, sei es, daß sie durch Unvorsichtigkeit bei der Sektion unsichtbar gemacht wurde: nach Saxer (S. 123) verschwindet nämlich das Bild eines Schimmelmycels an der Pleuraoberfläche, sobald diese befeuchtet wird. — Da ein Auswachsen von Aspergillus auf der Pleura nach intravenöser Injektion von Sporen erst einmal beobachtet worden ist (Saxer S. 123 ff.), rechtfertigt sich wohl die genauere Beschreibung dieses Herdes.

Das Gewebe dicht unter der Pleura ist nicht nur an der erwähnten Stelle, sondern fast überall stark hämorrhagisch infiltriert, die Alveolen enthalten teils blutig gefärbte Flüssigkeit, teils rote Blutkörperchen. Das übrige Gewebe ist teilweise normal, zum Teil bietet es die Zeichen einer beginnenden Entzündung dar: Exsudation von Erythrocyten und Leukocyten, Verdickung der Alveolarsepten durch Einlagerung von Rundzellen. Im Zwischengewebe liegen auch zahlreiche aus Rundzellen bestehende Knötchen. Pilzfäden finden sich, abgesehen von dem erwähnten Herd in der Pleura und an deren Außenfläche, nur noch in dem unmittelbar unter dieser Stelle gelegenen Lungengewebe, von wo aus sie offenbar nach außen vorgedrungen sind. Auffällig ist, daß die Hyphen hier keine nachweisbare Gewebsschädigung hervorgerufen haben. Nur ein kleiner typischer Nekroseherd mit Einlagerung von Pilzfäden und Kernzerfall findet sich, und zwar nur in geringer Entfernung von der Stelle der Lungenoberfläche, an der die Fäden in die Pleurahöhle eingedrungen sind. Vermutlich ist von diesem Nekroseherd aus, in dem also die typische pathogene Wirkung des Aspergillus schon zum Ausdruck gelangt ist, erst relativ kurze Zeit vor dem Tode die Verschimmelung der

Pleura ausgegangen, da an dieser, wie bemerkt, noch keine nekrotischen Vorgänge sichtbar sind. Fruktifikationsorgane und Sporen sind an der Pleuraaußenfläche nicht vorhanden. In dem erwähnten Falle von Saxer waren sie zur Entwickelung gekommen, aber nur weil infolge von Pneumothorax Luft in die Pleurahöhle Zutritt hatte.

Interessant an diesem Versuchsergebnis ist jedenfalls, daß die kurze Lebensdauer des Tieres nach der Injektion bereits dazu ausgereicht hat, ein Auskeimen der Sporen und ein Auswachsen der Hyphen durch die Pleura hindurch in die Brusthöhle zu ermöglichen.

In einem

III. Versuche

wurde, um einen zu schnellen Tod des Kaninchens zu vermeiden, nur eine ganz dünne Sporenaufschwemmung benützt und davon 5 ccm dem Tiere in die eine Ohrvene injiciert. Der Tod trat nach nicht ganz 3 Tagen ein. Bei der Sektion fanden sich in den Pleuren beider Lungen Hämorrhagien und kleinste gelblichweiße Knötchen; Herde der gleichen Beschaffenheit zeigten sich in größerer Menge auch auf dem Schnitt durch die stark bluthaltigen Organe. Die Nieren enthielten feine, streifenförmige gelbweiße Herde, und zwar nur wenige in der Rindensubstanz, dagegen sehr zahlreiche in den Markkegeln. Durch die Serosa von Dünn- und Dickdarm, besonders reichlich aber durch die der Leber, schimmerten bis stecknadelkopfgroße gelbweiße Knötchen hindurch; die Leber erwies sich auf dem Durchschnitt als völlig mit solchen durchsetzt.

Bei der mikroskopischen Untersuchung der Lungen bot sich das Bild einer hämorrhagischen Lobulärpneumonie dar: Gefäße und Kapillaren waren strotzend mit Blut gefüllt, die Alveolen enthielten neben Epithelien und Rundzellen zahlreiche rote Blutkörperchen.

stellenweise waren sie ausschließlich mit Erythrocyten vollgestopft. Die Bronchioli enthielten desquamierte Epithelien und Rundzellen in geringer Menge. Den makroskopisch sichtbaren Herden entsprechend lagen im Zwischengewebe, und zwar hauptsächlich in der Nachbarschaft kleiner Arterien, aber auch von Bronchialästen, Haufen von intakten und zerfallenen Rundzellen. Waren in diesen kleinen Eiterherden Pilzfäden nicht aufzufinden, so konnten solche in der Wand eines quergetroffenen Arterienastes nachgewiesen werden, inmitten einer locker gefügten Ansammlung von zum Teil bereits verfallenen Rundzellen. Im Zwischengewebe zerstreut fanden sich ferner in geringer Menge eigentümliche Knötchen vor, die sich aus epithelähnlichen Zellen, mit homogen aussehendem Protoplasma und großem Kerne, zusammensetzten. Bei starker Vergrößerung (Oelimmersion) ließen sich in den meisten dieser Knötchen mit Hämatoxylin blaßblau gefärbte Pilzfäden in spärlicher Zahl erkennen. In zwei Knötchen konnte man je eine mit Eosin mattrosa gefärbte kleine Druse von strahlig angeordneten kurzen Fäden wahrnehmen, Gebilde, die, wie Saxer (S. 74) betont, nicht mit den zuerst von Lichtheim beschriebenen „aktinomycesähnlichen Wachstumsformen" des Aspergillus verwechselt werden dürfen. In einem weiteren Knötchen liegt eine Riesenzelle, deren Kerne keine charakteristische Anordnung aufweisen, in einem anderen eine typische Langhanssche Riesenzelle. Beziehungen dieser Riesenzellen zu Pilzfäden, etwa Einschlüsse von solchen, konnten nicht festgestellt werden.

In Schnitten von der Leber fällt eine außerordentlich große Zahl von Leukocytenanhäufungen auf. Die größten entsprechen den schon makroskopisch sichtbar gewesenen Herden und bestehen aus noch erhaltenen

oder schon zerfallenen Leukocyten, die so dicht gedrängt liegen, daß weitere Einzelheiten nicht wahrnehmbar sind. Die kleineren und kleinsten Knötchen werden ebenfalls aus Leukocyten gebildet und lassen mit Oelimmersion in ihrem Innern fast ausnahmslos kürzere oder längere, zum Teil verzweigte Aspergillusfäden erkennen. Fast in jedem Gefäßquerschnitte, und zwar sowohl in den Aesten der V. portae als auch der Vv. centrales und sublobulares, erblickt man Pilzfäden in großer Menge. Häufig läßt sich das Einwachsen der Fäden aus den Gefäßen in das anliegende Parenchym sehr gut übersehen, und an einzelnen derartigen Stellen sieht man in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäßwand einen Rundzellenhaufen von der vorher erwähnten Beschaffenheit. Oefters sind größere Parenchymbezirke ganz dicht von Pilzfäden durchwachsen, ohne daß stärkere Anhäufungen von Rundzellen oder nekrotische Veränderungen der Leberzellen sichtbar wären; offenbar ist die Auskeimung dieser Fäden erst kurz vor dem Tode erfolgt.

Wenn auch die Veröffentlichung des vorliegenden Falles von Pneumonomykosis aspergillina beim Menschen für das Verständnis dieser Erkrankung keine neuen Gesichtspunkte ergeben hat, so ist sie doch vielleicht nicht ganz wertlos. Einmal zeigt sie nämlich, daß es zu außerordentlich reichlichen Vegetationen von Aspergillus kommen kann, ohne daß eine der beiden häufigen „Dispositionen" zur Schimmelpilzmykose vorliegt: Lungentuberkulose oder Diabetes melitus. Dann aber bietet sie wohl die größte Ansammlung von Schimmel in Lungen dar, die bisher über-

haupt beobachtet worden ist, da die Ansiedelung hier in doppelseitigen großen Kavernen zustande gekommen ist.

Es sei mir gestattet, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Marchand für die Anregung zu dieser Arbeit und die Ueberlassung des Materiales, Herrn Prof. Dr. Ernst für die Uebernahme des Referates auch an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank abzustatten.

Verzeichnis der zitierten Literatur.

1) Askanazy im Lehrbuche der pathologischen Anatomie ed. Aschoff, Jena 1909. Bd. I, S. 180.
3) Baccarani, Aspergillosi polmonare acuta primitiva. — Ref. in Schmidts Jahrb. d. Med. Bd. 295 (1907), S. 73.
3) Bosin, Beitrag zur Aspergillusmykose der menschlichen Lunge Dissertation Königsberg 1902, S. 21 und 34.
4) Colla, Un caso di pseudotuberculosi polmonare da aspergillo fumigato in individua diabetica. Ref. in Schmidts Jahrb. d. Med. Bd. 271 (1901), S. 72.
5) Geipel, Ueber Schimmelmykose der Lunge. Münch. med. Woch. 1904, S. 1222.
6) Hochheim, Ein Beitrag zur Kasuistik der Pneumonomykosis aspergillina. Virch. Arch. Bd. 169 (1902), S. 163 ff.
7) Nakayama, Pneumonomykosis aspergillina hominis. Ztschr. f. Heilk. Bd. 24 (1903), pathol.-anat. Abt. S. 348.
8) Risel, W., Aspergillus niger bei Pneumonomykosis aspergillina. D. Arch. f. klin. Med. Bd. 85 (1906), S. 255 ff.
9) v. Ritter, Zur Kasuistik der Pneumonomykosis aspergillina hominis. Prager med. Wochenschr. 1902, S. 3.
10) Saxer, Pneumonomykosis aspergillina. Jena 1900.
11) Solmersitz, Beitrag zur Aspergillusmykose der menschlichen Lunge. D. med. Wochenschr. 1906, S. 1490 f.
12) Sticker, Schimmelpilzkrankheiten der Lunge. In Nothnagels Handb. d. spez. Path. und Ther. Bd. 14, 2. Hälfte, 1. Abt., S. 171.

Lebenslauf.

Der Verfasser dieser Arbeit, Richard von Lippmann, evangelischer Konfession, wurde am 22. Dezember 1884 zu Rositz in Sachsen-Altenburg geboren als Sohn des Fabrikdirektors Prof. Dr. Edmund von Lippmann, des jetzigen Direktors der Zuckerraffinerie Halle und seiner Frau Rose geb. Müller. Er bestand im Frühjahr 1903 am Stadtgymnasium zu Halle a. S. die Reifeprüfung, studierte dann an der Universität Freiburg Medizin und legte dort am Ende des Sommersemesters 1905 die ärztliche Vorprüfung ab. Hierauf studierte er zwei Semester in München, eins in Straßburg und zwei wieder in Freiburg, wo er am 2. Juni 1908 die ärztliche Prüfung bestand. Am 15. September 1908 trat er in das praktische Jahr ein und war in dessen 1. Hälfte am pathologischen Institute der Universität Leipzig, in der 2. Hälfte an der medizinischen Universitätsklinik in Heidelberg als Medizinalpraktikant tätig.